

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER WIRKUNG
VON NAHRUNGSLÖSUNGEN STEIGENDEN
OSMOLALITÄTS-GRADES IM MAGEN
(TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN UNTER VERWEN-
DUNG VON GLUKOSELÖSUNGEN)

Manfred Schmid

1970

AUS DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. F. Holle

UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER WIRKUNG VON NAHRUNGSLÖSUNGEN
STEIGENDEN OSMOLALITÄTS-GRADEN IM MAGEN
(TIEREXPERIMENTELLE STUDIEN UNTER VERWENDUNG VON GLUKOSELÖSUNGEN)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Schmid
aus
Mindelheim

1970

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. W. Hart
Korreferent:	Prof. Dr. F. Holle
Dekan:	Prof. Dr. E. Kraft

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1970



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
1. Die motorische Magenfunktion	1
2. Anatomische Grundlagen der Magensekretion	2
3. Die Phasen der Magensekretion und ihre Stimulation	4
4. Hemm-Mechanismen	7
5. Mechanismen der Säuresekretion	
II. MATERIAL, UNTERSUCHUNGSMETHODEN UND STATISTISCHE BERECHNUNGEN	13
III. ERGEBNISSE	18
IV. DISKUSSION	19
V. ZUSAMMENFASSUNG	21
VI. LITERATURVERZEICHNIS	23
VII. ANHANG	34
Graphische Darstellung der Ergebnisse	
Versuchstabellen	
Signifikanzberechnungen	
LEBENS LAUF	49

I. EINLEITUNG

Die Magenfunktion läßt sich in eine motorische und eine sekretorische Funktion einteilen.

Die Kenntnisse in der angewandten Magenphysiologie wurden im Laufe der vergangenen Jahre beträchtlich erweitert und ihre Resultate dienen zur Grundlage der konservativ- und operativ-therapeutischen Maßnahmen.

Die Verdauungsfunktion des Gastrointestinaltraktes setzt sich zusammen aus:

- 1) Digestion
- 2) Resorption.

Unter Digestion versteht man die Zerlegung der aufgenommenen Nahrung in kleine Abbauprodukte, an welcher physikalische und chemische Prozesse beteiligt sind. Diese wird bereits in der Mundhöhle eingeleitet, wo die mechanische Zerkleinerung der Nahrung durch die Tätigkeit der Kiefer, Zähne, Kaumuskeln, Zunge und Wange erfolgt. Chemische und mechanische Reize in der Mundhöhle regen die Speicheldrüsen zur Sekretion an. Das Sekret ist stets der Zusammensetzung und dem Volumen der Speisen angepaßt. Seine Reaktion liegt bei p_H 6,7 - 7,4. Der Schleimstoff Muzin ist für die Kaseinverdauung der Milch, die α -Amylase für den Beginn der Kohlehydratverdauung von Bedeutung. Durch die Speichelsekretion werden die Speisen auch schon teilweise verdünnt und für den Weitertransport im Oesophagus gleitfähig gemacht.

1. DIE MOTORISCHE MAGENFUNKTION

Eine vollkommen motorische Ruhe des Magens gibt es auch in der interdigestiven Phase nicht. Zu Beginn der Hungerperiode lassen sich durch intragastrale Druckmessung etwa 3 milde rhythmische Kontraktionen des Magens pro Minute nachweisen, welche von CARLSON (1916) als "Tonusrhythmus" bezeichnet wurden. Während länger

dauernder Hungerperioden zeigt die Druckkurve "spikes" von etwa 30 Sekunden Dauer in immer kürzeren Abständen (NETTER, 1959), so daß im extremen Fall das Bild des sog. "Magentetanus" auftreten kann. Neben dem Meissner'schen und Auerbach'schen Plexus, deren Funktion für die Koordination der Magenkontraktionen wichtig ist, greifen die Nerven des autonomen Nervensystems in die Regulation der Magenmotilität ein. Die cholinergischen Fasern des n. vagus besitzen eine motilitätssteigernde Wirkung, die adrenergischen Fasern des n. sympaticus üben vor allem einen hemmenden Einfluß aus.

2. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN DER MAGENSEKRETION

Die muköse Magenmembran ist von einer hohen, säulenähnlichen Epithelschicht eingefaßt, welche Schleim sezerniert. Diese Zellart beginnt am oesophago - gastrischen Übergang und wird am Pylorus vom intestinalen Epithel abgelöst. Die Gesamtoberfläche der Magenmukosa ist von regelmäßigen Einbuchtungen durchsetzt, den sog. Magengrübchen oder Foveolae. Die Grübchen im Fundusteil sind flach, wohingegen sie im Bereich der Pylorusdrüsen wesentlich tiefer sind. Der Teil der Epithelzellen, der die Magenöhle auskleidet, ist mit Schleimkörnchen gefüllt, aus denen der Magenschleim kommt. Die Umwandlung der Körnchen in Schleim ist ein permanenter Vorgang und geht am freien Ende der Zellen vor sich. Die neuen Körnchen entstehen im basalen Teil der Zellen (CHAPMAN and NYHUS). In der Magenschleimhaut sind drei Arten von Drüsen zu unterscheiden:

1. die Kardiadrüsen
2. die Fundusdrüsen
3. die Pylorusdrüsen.

Die Kardiadrüsen, deren Zellen ausschließlich Schleim produzieren, erstrecken sich vom Übergang der Oesophagus- in die Magenschleimhaut, etwa 0,5 - 4 cm nach kaudal.

Fundusdrüsen, auch Hauptdrüsen genannt, sind tubuläre Drüsen, von denen 3 - 7 in

jede Foveola einmünden. Sie beinhalten alle Zelltypen außer den schleimsezernierenden Pylorusdrüsen. Zwischen Corpus und Antrum liegt die sog. INTERMEDIÄRE ZONE. Diese Zone enthält sowohl Pylorus- als auch Fundusdrüsen (OI et al., 1959). Es sind somit im Magen 2 wichtige Funktionsgebiete zu unterscheiden:

1. In der Corpus-Region die Haupt- oder Fundusdrüsen mit HCl, Pepsin- und Schleimsekretion.
2. In der Antrum-Region die Pylorusdrüsen mit Schleim- Magen hormon-Sekretion.

In den Fundusdrüsen sind 3 Zellarten mit unterschiedlicher Funktion lokalisiert:

- a) Belegzellen
- b) Hauptzellen
- c) Schleimbildende Nebenzellen im Halsteil der Drüse (CHAPMAN and NYHUS).

Die Belegzellen sind im gesamten Corpus- und Fundusbereich sowie in der intermediären Zone nachweisbar. Es gilt als gesichert, daß die HCl-Bildung eine Funktion der Belegzellen ist. Wie die Untersuchungen von BERGER (1934) und OI et al. (1958) ergaben, sind sie am dichtesten im Corpusegebiet angeordnet.

Als ziemlich sicher gilt, daß das wichtigste Ferment des Magensaftes, das Pepsin (SCHWANN, 1836), den Hauptzellen der Fundusdrüsen entstammt (BOWIE and VINEBERG, 1935). Auch die Bildung des Katepsins wird diesen Zellen zugeordnet.

Die Nebenzellen im Halsbereich der Fundusdrüsen bilden zusammen mit den mukoiden Zellen des Magenepithels den Magenschleim. Seine Hauptaufgabe besteht im Schutz der Magenschleimhaut vor thermischen, chemischen und mechanischen Schäden.

Nach den Untersuchungen von FLOREY et al. (1941) sowie MORTON et al. (1949) muß angenommen werden, daß unterschiedliche Stimuli unterschiedliche Arten von Schleimzellen zur Sekretion anregen. Trotz der geringen Pufferkapazität des Magenschleims gegenüber der Salzsäure, stellt die geschlossene Schleimschicht auf der Schleimhautoberfläche des gesamten Magens einen wirksamen Schutz gegen Schäden durch die Salzsäure dar.

EDKINS (1906/1908) konnte aufzeigen, daß die intravenöse Injektion von Extrakten aus der Pylorusschleimhaut die Magensekretion anregt. Damit demonstrierte EDKINS die Existenz eines Antrumhormons, welches die Säuresekretion stimuliert. Zur gleichen Zeit teilte GROSS (1906) Ergebnisse von Tierexperimenten mit, welche die Sonderstellung des Antrums als Rezeptor für Stimulantien der Magensekretion demonstrierten. Widersprechende Resultate ergaben spätere Versuche, die Ergebnisse von EDKINS zu reproduzieren (IVY und WHITLOW 1922, IVY und FARREL 1925, PRIESTLEY und MANN 1932).

SMIDT beobachtete 1923 eine Verringerung der Säureproduktion und ein Fehlen der zweiten Sekretionsphase der Magensekretion nach Antrektomie bei Hunden. GROSS-MAN et al. (1948) zeigte an Hunden einen antralen hormonalen Mechanismus; eine mechanische Ausdehnung des Pylorusbereiches ruft eine HCl-Sekretion hervor, welche auch nachweisbar bleibt, wenn alle neuralen Verbindungen zwischen dem Antrum und den Parietalzellen unterbrochen werden.

Histaminfreie Extrakte der Pylorismukosa bewirken nach i.v.-Injektion eine Zunahme der Säuresekretion. Es ist also anzunehmen, daß die Gastrinproduktion und seine Freisetzung in der Pylorusdrüsenzzone stattfindet (CHAPMAN and NYHUS).

3. DIE PHASEN DER MAGENSEKRETION UND IHRE STIMULATION

Die Magensekretion wird in eine kephalische, gastrische und intestinale Phase eingeteilt.

Sie ist durch zwei Perioden gekennzeichnet:

1. Die interdigestive Nüchtern- und Leersekretion, auch basale oder nichtstimulierte Sekretion genannt.
2. Die digestive oder stimulierte Sekretion, welche sich in die
 - a) Kephalische Phase
 - b) Gastrische Phase
 - c) Intestinale Phase unterteilen läßt.

Die interdigestive Sekretion:

Mit interdigestiver Sekretion wird diejenige Sekretion bezeichnet, welche bei Abwesenheit aller bekannten Stimuli noch nachweisbar bleibt.

Die digestive Sekretion:

a) Kephalische- oder nervöse Phase

PAVLOV und seine Schüler haben den Einfluß des zentralen Nervensystems auf die Magensekretion und die Vermittlung der zentralen Impulse über den n. vagus aufgedeckt. Bei der PAVLOV'schen Scheinfütterung bei Hunden geht eine unmittelbar einsetzende, aber nur kurzfristige Sekretion aus dem Magenbeutel einher und fehlt nach Vagus-Durchtrennung. Der Sekretionseffekt wird zentral-nervös ausgelöst. Vagale Impulse regen die Belegzellen auch direkt zur Sekretion an. DRAGSTEDT konnte an tierexperimentellen Präparationen am Hund nachweisen, daß die komplette vagale Denervierung eines isolierten Magens die Säuresekretion um durchschnittlich 76 % verringert.

Die vagal-antrale Stimulation:

Die Beziehung zwischen kephalischer und gastrischer Sekretionsphase ist bisher nicht ausreichend aufgeklärt und noch immer Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. UVNÄS berichtete 1942 über eine erhebliche Reduktion der Säuresekretion nach Vagusstimulation bei Verletzung oder Entfernung der Antrumregion. LINDE (1950) bestätigte die Bedeutung der Antrumfunktion für die sekretorische Aktivität des Vagus, fand aber eine Sekretionssteigerung durch Vagusstimulation auch nach Antrektomie. Weitere Untersuchungen ergaben eine nur verringerte Magensekretion nach Entfernung des Antrums vom isolierten, innervierten Total-Pouch. Erst durch Vagotomie tritt eine erhebliche Einschränkung ein. Nach diesen Ergebnissen ist das Antrum für die vagal-bedingte Sekretion nicht notwendig (DRAGSTEDT et al. 1951 + 1952). Desweiteren war bis vor wenigen Jahren auch die Bedeutung der

Vagusfunktion für die Gastrinfreisetzung umstritten. Nach neuen Ergebnissen (WOODWARD et al. 1957, OBERHELMAN et al. 1957, CHAPMAN et al. 1960, NYHUS et al. 1960) scheint es eher gesichert, daß die Stimulation des Vagus Gastrin freisetzen kann. Obwohl man heute weiß, daß sich die vagale Stimulation des Antrums vollkommen von der Gastrinfreisetzung durch lokal-antrale Reize unterscheidet, ist der genaue Mechanismus der vagel-antralen Sekretion noch unbekannt.

- b) Die gastrische Phase wird nach PAVLOV (1902) durch den Eintritt der Nahrung in den Magen ausgelöst, wobei er allerdings noch nicht entscheiden konnte, ob die Sekretionsphase die Folge der Resorption von Nahrungsbestandteilen im Magen oder der Freisetzung eines Magenhormons ist. Erst EDKINS (1905) erkannte die gastrische Sekretionsphase als hormonale Sekretion. Das wirksame Hormon, das im Antrum freigesetzt wird und auf dem Blutwege die Belegzellen zur Säuresekretion anregt, wird als Gastrin bezeichnet.

Der Überträgerstoff der n. vagus ist das ACTH. Es veranlaßt nicht nur die direkte Stimulierung der Belegzellen, sondern auch die Freisetzung von Gastrin aus der Antrum mukosa (GROSSMAN 1963). Mechanische Dehnung der Antrumwand (OBERHELMAN et al. 1952) und die Benetzung der Antrumschleimhaut mit chemischen Stoffen stimulieren durch cholinergische (vago-vagal oder lokal) Reflexe die Belegzellen. Dabei sind die langen Reflexe wirksamer als die lokalen (GROSSMAN 1963). So führt zum Beispiel die Applikation von ACTH zur Freisetzung von Gastrin (ROBERTSON et al. 1950, LINDE 1954). Auch die orale und intravenöse Verabreichung von Alkohol erweisen sich als kräftige Säurelocker durch Stimulation der Gastrinausschüttung (CHITTENDEN et al. 1898, DRAGSTEDT et al. 1940).

Ein weiterer stark wirksamer Stimulus der Magensaftsekretion ist Histamin.

Exogen zugeführtes Histamin stimuliert die Magensaftsekretion bei allen untersuchten Arten, in jeder Applikationsform.

Desweiteren kommt es in der Magenschleimhaut aller Species in Mengen vor und kann allein dadurch die Sekretion über längere Zeit gewährleisten. Die wesentlichen Eigenschaften des histamininduzierten Magensaftes sind bei allen Arten gleich: Ein großes Saftvolumen und eine starke Azidität (LORENZ und PFLEGER 1968).

Da die HCl in den Belegzellen gebildet wird, stimuliert Histamin vor allem die Belegzellen.

Stimulierung der Magensaftsekretion durch lokale oder periphere Freisetzung von endogenem Histamin:

- a) Histaminfreisetzung aus Mastzellen
- b) Histaminfreisetzung aus Nichtmastzellspeichern durch Gastrin (LORENZ und PFLEGER 1968).

Gastrin liberiert Histamin bei Mensch, Katze und Ratte, wobei bei der Ratte das Gastrin den Histamingehalt der Magenschleimhaut signifikant um etwa 30 % verringert. Somit ist Gastrin eindeutig als Histaminliberator nachgewiesen.

- c) Die intestinale Phase der Säuresekretion wird im Dünndarm ausgelöst. Sie hat für die Ergebnisse der im folgenden mitgeteilten eigenen tierexperimentellen Untersuchungen zur Magensekretion keine Bedeutung. Ihre klinische Bedeutung sowohl in physiologischer als auch ulcuspathogenetischer Hinsicht wird ebenfalls allgemein als gering erachtet.

4. HEMM-MECHANISMEN

1) Lokal-antraler HEMM-MECHANISMUS:

SOKOLOV (1904) fand, daß die Instillation von Salzsäure in den Magen die Säuresekre-

tion bremst. LONGHI et al. (1957) konnte mit ähnlichen Experimenten diese Befunde nicht bestätigen. Er glaubt, daß die Reduktion der Säuresekretion nach Beseitigung des Antrums mit Salzsäure mit der Produktion des Gastrins und nicht mit der Bildung eines Hemm-Hormons in Zusammenhang steht.

Die gleiche Ansicht wird von DRAGSTEDT (1957/1959) und RHEAULT (1965) vertreten.

Experimentelle Arbeiten von THOMPSON et al. (1962/63) zeigten aber eine deutliche Hemmung der durch exogenes Gastrin stimulierten Sekretion aus einem HEIDENHAIN-POUCH bei Säuberung des Antrums und sprachen mehr für die Existenz eines Hemm-Hormons, des sog. "antral chalone" (SHAPIRO et al. 1961, THOMPSON 1962).

2) Vagal-antraler Hemm-Mechanismus:

GRAY (1937) konnte bei Atropin und verwandten Belladonna-Alkaloid-Gaben einen starken inhibitorischen Effekt auf die Magensekretion nachweisen.

Hinweise auf die Existenz einer vagal-antralen Hemmung erbrachten Versuche von HART (1966), bei denen sich unerwartet gezeigt hat, daß Atropin unter bestimmten Versuchsbedingungen die Säuresekretion fördert. Kombinierte Atropin/Histamin-Gaben führten zu einer beträchtlichen Steigerung der Säuresekretion, wobei unter Histaminwirkung und zusätzlicher Vagusblockade im Tierversuch eine Verkürzung der Alkali-zeit um 75 %, im Patientenversuch um 33 % im Vergleich zur Ausschließlichen Histamin-Wirkung eintrat. Daraus wurde gefolgert, daß ein vom Ramus hepaticus des vorderen Vagusstammes abzweigender Nervenast, der Ramus antralis, eine Hemmfunktion auf die Gastrinfreisetzung ausübt, die durch Atropin aufgehoben wird. Dies führt zu einer verstärkten gastrischen Sekretion, die die kephalische Phase ablöst.

Der Ramus antralis dient offenbar der Koordination der kephalischen und gastrischen Sekretionsphase. Spätere experimentelle Tierversuche (HART u. Mitarb. 1968) ergaben eine Hemmung der nahrungs-stimulierten Sekretion aus einem HEIDENHAIN-POUCH

bei elektrophysiologischer Erregung der vagalen Antruminnervation.

5. MECHANISMUS DER SÄURESEKRETION

1) Geschichtlicher Rückblick:

Erstmals wurde von Richard JOUNG (1803) festgestellt, daß der Magensaft freie Säure enthält, welche Lakmus rot färbt. Der englische Arzt PROUT konnte dann 1824 diese freie Säure als Salzsäure identifizieren. Die systematische Erforschung der Mechanismen der Magensaftsekretion begann dann aber erst mit HEIDENHAIN (1879), der mit dem sog. HEIDENHAIN-POUCH, das erste Modell für exakte Sekretionsstudien am Magen schuf.

2) Mechanismus der Säuresekretion:

Unsere heutige Auffassung über den Mechanismus der Säurebildung ist weitgehend auf die Arbeiten von DAVIES et al. (1940 - 1950) zurückzuführen.

REHM (1950) konnte im Tierexperiment ein elektrisches Potentialgefälle von 40 mV nachweisen. Diese Energie entstammt der elektrochemischen Arbeit zur Zerlegung des Wassers. Die Säuerung des Magensaftes selbst erfolgt durch die H-Ionenpumpe, während die Cl-Ionenpumpe die elektrischen Erscheinungen bewirkt. Der aktuelle Aziditätsgrad des Magensaftes ist nicht nur von der HCl-Produktion abhängig. Jede Saftsekretion besteht aus einer sauren und einer alkalischen Phase. Die saure Phase wird definiert als eine wässrige HCl-Lösung von 143 mEq/l und einem p_{H} -Wert von 1,2 - 1,8 und entstammt den Belegzellen der Fundusdrüsen. Von den Schleimzellen des Magenepithels, vor allem im Antrum- und Pylorusbereich, sowie im Halsteil der Fundusdrüsen wird die alkalische Phase sezerniert. Es ist eine wässrige Lösung von 40 mEq/l Alkali, das Natriumbikarbonat und basisches Muzin enthält. Nach THEORELL

et al. (1954) lassen sich die augenblicklichen Auffassungen in 3 Hauptgruppen einteilen:

- a) die Akkumulation von H^+ -Ionen wird durch eine Serie von Reduktions-Oxydationsprozessen innerhalb des Zell-Oxydations-Systems der Parietalzellen verursacht (CONWAY 1950/1953).
- b) Die Sekretion von H^+ -Ionen wird durch ein elektrisches Potential kontrolliert, das durch Oxydationsprodukte in den Zellen aufgebaut wird (REHM 1950).
- c) Die Akkumulation von H^+ -Ionen ist ein sekundäres Phänomen und die Energie wird verbraucht, um die Chlorid-Ionen zu akkumulieren (HOBGEN 1951/1952).

In den Belegzellen liegt infolge ihres Lipoid-Lipid-Gehaltes ein biphasisches System Öl-Wasser vor. Im Verlauf der Sekretion bildet sich zunächst in der Mitte der Belegzellen ein Sekret, welches schließlich das gesamte Gangsystem der Sekretkapillaren und die Ausführungsgänge anfüllt.

Nachdem bei der GOLGI-Färbung des Sekretes nachzuweisen war, daß in der Belegzelle der Magenschleimhaut keine freie HCl vorliegt, welche die Zelle direkt zerstören könnte, ist folglich anzunehmen, daß das Sekret und die Granula lipoid-lipide Teile enthalten. An der Spaltung von NaCl in HCl und Alkali sind Phosphatide wie Lecithin und Kephalin beteiligt, welche in den Fettstoffen der Belegzellen vorkommen. Im Reaktionsablauf verhält sich das Kephalin wie eine einbasische Säure, Lecithin durch seine basische Cholingruppe wie eine schwache Base. Im biphasischen System Öl-Wasser wirkt die Ölphase als schwachbasischer Ionenaustauscher. Durch Wasseraufnahme aus dem Lymphstrom gehen die am Fett esterartig gebundenen polaren Gruppen des Lecithins in die sogenannte offene Betainform über, die OH^- -Gruppe des Cholins taucht in die wässrige Phase ein. Diese OH^- -Gruppe kann mit dem Cl^- -Ion des Kochsalzes Lecithinhydrochlorid bilden, das im fettigen Milieu gelöst ist. In der wässrigen Phase entsteht NaOH. Bei Anwesenheit von Kohlensäure wird das gebildete NaOH neutralisiert. Der kontinuierliche Lymphstrom schafft das Reaktionsprodukt $NaHCO_3$ weg und verhindert eine rückläufige Reaktion. Solange also H^+ - und Cl^- -Ionen an den Endgruppen des hydrochlorierten Lecithins in seiner Anhydritform vorhanden

sind, kommt es zu einer sog. polarisiert-homopolaren Molekülbildung zwischen H^+ - und Cl^- -Ionen. Die feste Bindung dieser Ionen mit dem phosphorsauren Cholin ist in eine Nebenvalenzform übergegangen, so daß die HCl-Moleküle von Fett umgeben, das Gewebe nicht schädigen können. Je weiter die lipoid-lipiden scholligen Sekretmassen aus den Belegzellen an die Oberfläche der Magenschleimhaut gelangen, umso mehr werden sie stufenweise durch die Prolipase des Magens und durch die Lipase abgebaut. Die optimale Wirkung der in der Magenschleimhaut gebildeten Prolipasen liegt im schwach-sauren Bereich (VOLHARD 1901/02). Dies hat zur Folge, daß die Prolipasen nur dann optimal wirken, wenn nicht freie, sondern gebundene HCl vorhanden ist. Die freiwerdenden HCl-Moleküle kommen mit dem wässrigen Lösungsmittel des Magensaftes in Berührung und treten in den Foveolae als klare Lösung in das Magenlumen aus (HENNING 1932).

3) Neutralisation von HCl im Magen:

Zum Mechanismus der Säuresekretion zählt auch die Neutralisation von HCl im Magen. Sie ist ebenso auch ein Hemm-Mechanismus, der gegen eine Übersäuerung des Magens gerichtet ist.

THEORELL (1947) postulierte, daß die hochkonzentrierte Salzsäure der Primärsekretion (150-170 mval/l) im Magen durch Rückdiffusion von H^+ -Ionen (im Austausch mit anderen Kationen) an Azidität verliert. Die Rückdiffusion von H^+ -Ionen wurde dabei als ein zusätzlicher protektiver Mechanismus für die Magenschleimhaut angesehen (BERKOWITZ and JANOWITZ, 1966).

Neuere klinisch-experimentelle Befunde von MAKLOUF (1966) sprechen für die Richtigkeit der "Zwei-Komponenten-Hypothese" der Magensekretion, die bereits 1952 von HOLLANDER aufgestellt wurde.

Danach ist die Elektrolyt-Zusammensetzung des Magensaftes eine Folge der Zusammenmischung von Belegzellsekretion (= leicht hyperosmotische Lösung von HCl und

KCl) und Nichtbelegzellsekretion (HCO_3^- , Cl^- , Na^+); letztere entstammt fast ausschließlich der interstitiellen Flüssigkeit, und ist gegenüber Plasma leicht hypoton. Vermutlich beeinflußt die aktive Protoplasmamasse eines Organismus die Höhe von maximaler Säuresekretion und Belegzellzahl (VAKIL und MULEKAR 1965).

Befunde von MERTZ, POPPE und POSER (1968) haben ergeben, daß das Nüchternsekret hypoton ist und eine Osmolalität von etwa $2/3$ des Plasmawertes erreicht. Die ionale Zusammensetzung im Nüchternsekret bestand aus rund 30 % H^+ -Ionen und rund 60 % Na-Ionen, rund 8 % Kalium-Ionen und der Rest aus Ca- und Mg-Ionen.

Bei zunehmender Stimulation nähert sich die Osmolalität der Magensekretion der Isotonie mit dem Plasma. Hierbei spielen sich auf der Kationenseite im Vergleich zur nichtstimulierten Magensekretion größte Veränderungen ab. Die H^+ -Ionen-Konzentration nimmt auf Kosten der Na-Ionen-Konzentration zu. Entsprechend einem Konzentrationsanstieg der Kationen erhöht sich die Cl^- -Konzentration beträchtlich.

In dem von HART (1966) postulierten und von MERTZ et al. (1968) untersuchten Atropineffekt ergab sich eine signifikante Abnahme des Na- und Ca-Ausstoßes und eine hochsignifikante Erhöhung der Konzentration von H^+ -Ionen und Cl^- . So wird der Magensaft bei vorheriger Isotonie gegenüber dem Plasma deutlich hypertont.

Arbeiten von LICK et al (1968) haben ergeben, daß hochkonzentrierte blutisotonische Salzsäure durch die ruhende Schleimhaut des Magens in charakteristischer Weise verändert wird. Unter Zufuhr von Flüssigkeit nimmt im Laufe von Stunden die Osmolalität der Füll-Lösung ab; parallel damit verliert Salzsäure-Lösung an Azidität, während von der Schleimhaut Na^+ , K- und Cl^- Ionen in das Lumen des Pouches abgegeben werden.

Die bei dieser Arbeit gemessenen Ergebnisse führten zu dem Schluß, daß die Verminderung der Säurekonzentration allerdings nur zum Teil als Verdünnungseffekt anzusehen ist.

- a) Als wichtiger Neutralisationsfaktor hat sich der sichtbare Magenschleim erwiesen. Im Durchschnitt neutralisieren 100 ml Schleim 40 ml 0,1 n HCl, d. h. 0,04 mval HCl (DAVENPORT 1966).
- b) Ein neutralisierender Na-Einstrom geht durch die Nichtbelegzellsekretion vonstatten, die ja für die Volumenzufuhr verantwortlich ist.
- c) Die hauptsächliche Neutralisation der Magen-HCl aber dürfte nach LICK et al. (1968) die Rückdiffusion von H^+ -Ionen im Austausch gegen Na^+ -Ionen sein.

FRAGESTELLUNG:

Die hier mitgeteilten Untersuchungen sollten zur Klärung der Frage beitragen, ob der osmotische Druck einer in den Magen instillierten Lösung, welche an sich keinen Gastrinliberator darstellt, die die ruhende und stimulierte Magensekretion verändert und welche Beziehungen zwischen Volumen und Säurekonzentration unter diesen Bedingungen bestehen.

II. MATERIAL UND METHODE

Die Versuche wurden mit Sprague-Dawley-Ratten beiderlei Geschlechts durchgeführt. Sie sind wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gut geeignete Versuchstiere. Die einzelnen Versuchsreihen bestanden aus einem Kollektiv von je 20 bzw. 10 Ratten mit einem Gewicht von 180 - 200 g, wobei das Gewicht ein wesentlicher Faktor ist, da die Menge des Säureauswurfes mit dem Gewicht der Tiere korreliert.

Entsprechend der Beschreibung von LAMBLING und LEHMANN begann der Versuch mit einem 48-stündigen praeoperativen Fasten, wobei die Tiere lediglich mit reinem Wasser, Glukose oder NaCl-Lösung versorgt werden. Die Zeit der Fastenperiode verbringen die Tiere in Zweierkäfigen, um psycho-dynamische Störungen auszuschalten.

Nach 48-stündigem Fasten werden die Ratten s.c. mit 2 %-igem Urethan narkotisiert;

dabei tritt die Anästhesierung nach 10 - 15 Min. ein. Da die Tiere im Narkosezustand ihre Körpertemperatur nicht regulieren können, müssen sie in einem gewärmten Raum (22°C) untergebracht werden. Urethan hat eine signifikante Erniedrigung des Magensaftvolumens, der Azidität, der totalen Säure und des Säureauswurfes zur Folge. Ebenso ändert sich die Konzentration von NaCl, K und Cl signifikant im Vergleich zu Kontrollratten (LEE 1967). Der Mechanismus des verringerten Effekts ist unbekannt, kann aber das Ergebnis eines rapiden Anstiegs der Hypoglykämie sein, der durch Urethan erzeugt wird.

Die Tiere können während der Operation mit Äther nachanästhesiert werden. Äther begünstigt zwar die excessive bronchiale und pharyngeale Sekretion, aber ein Unterschied in Bezug auf die Magensekretion wurde im Vergleich mit Kontrollratten nicht festgestellt (LEE); somit wird das Säure-Base-Gleichgewicht nicht ungünstig beeinflusst.

Es wurde nun die von SHAY (1945) beschriebene Methode der Pylorusligatur angewendet. Das Abdomen wurde durch Mittellinieninzision vom processus xiphoideus 2,5-3,5 cm nach caudal geöffnet. Hierbei muß beachtet werden, daß die Inzision keinesfalls über den processus xiphoideus nach cranial hinausgeht, da die Eröffnung der Pleura zu einem Pneumothorax führt. Der Rattenmagen besteht aus einem anatomischen und einem funktionellen Teil.

Der Vormagen dient als Reservoir und läßt sich histologisch in drei Schichten aufteilen.

- 1) eine Hornepithel-Schicht
- 2) eine Submukosa- und Muskularis-mukosae-Schicht
- 3) eine Schicht, die aus einem Muskelmantel mit innerer Ring- und äußerer Längsmuskulatur besteht.

Im Drüsenmagen, der ausschließlich funktionelle Aufgaben übernimmt, ist die Schleimhaut dicker als im Vormagen. Es lassen sich vier Schichten aufzeigen:

- a) die Drüsenmukosa-Schicht, die das sekretorische Parenchym darstellt und oberflächliche Epithelzellen, Nebenzellen im Halsbereich der Fundusdrüsen und Beleg-

zellen besitzt.

- b) die Submukosa-Schicht mit der Muskularis mucosae.
- c) ein dicker zweischichtiger Muskelmantel
- d) eine dünne Serosa-Schicht.

Die Begrenzung zwischen Vormagen und Drüsenmagen bildet eine horizontale weiße Wand, die sich von der Mitte der großen Kurvatur bis zur Cardia erstreckt. Die Nervenversorgung des Rattenmagens besteht aus dem sympathischen System, dem N. vagus und dem parasympathischen System. Der Magen wird nun freigelegt, und die Pylorusligatur mit aller Vorsicht unter Schonung der pankreatico-duodenalen und gastroepiploischen Gefäße ausgeführt. Ein Nachteil der Pylorusligatur besteht darin, daß der Magensaft nicht unter physiologischen Bedingungen gesammelt wird, da es sich hierbei um eine traumatisierende Operationsmethode handelt. Die Ligatur bedingt somit eine vasomotorische und nervöse Störung; ebenso beeinflusst die Magendehnung die Sekretionsrate im Sinne einer ulcerogenen Sekretionssteigerung. Bei einem Kurzexperiment von zwei Stunden kann dies jedoch außer Acht gelassen werden.

Bevor die Ligatur angezogen wird, injiziert man in den Magen die jeweilige Versuchslösung. Anschließend wird das Abdomen provisorisch verschlossen und die Tiere zwei Stunden lang in einen Käfig gelegt.

Nach Ablauf der zwei Stunden, wird der während dieser Zeit produzierte Magensaft gesammelt. Das Abdomen wird wieder geöffnet, der Magen entnommen, gewaschen und getrocknet. Durch eine Stichinzision an der großen Kurvatur wird der Magensaft entnommen und in einem, mit einer Skala versehenen Reagenzglaschen aufgefangen. Anschließend wird der Magensaft zentrifugiert und das Sedimentvolumen, das nach LAMBERT (1965) nicht mehr als 0,6 ml betragen soll vom Gesamtvolumen abgezogen. Nach der Methode der Gefrierpunktniedrigung wird im Osmometer die Osmolarität bestimmt.

Desweiteren wird der p_H des Magensaftes und die Anzahl der H^+ -Ionen-Äquivalente bestimmt. Zur Ausrechnung dieses Wertes wird eine vorgegebene Formel benützt:

$$\text{mEq HCl/l} = \frac{\text{Vol} \times \text{Tabellenwert}}{1000}$$

Nachdem, wie bereits erwähnt, die Magendehnung einen Einfluß auf die Sekretion ausübt, wurden Kontrollversuche zum Vergleich herangezogen, bei denen eine indifferente aqua bidestillata-Lösung in der gleichen Menge wie bei der folgenden Versuchsreihe verwendet wurde.

In einem weiteren Versuch wurde in den pylorusligierten Rattenmagen Glukoselösung verschiedener Konzentrationen instilliert. Da Glukose im Magen nicht resorbiert wird (KAREL 1948, REYNELL 1956), also keinen chemischen Reiz setzt, entfällt hierbei die gastrische Phase der Magensekretion. Stimulierend wirkt Glukose nur bei i.v. Gabe (LINDNER 1966, HART et al. 1968), wobei isotonische Glukose im post-vagotomierten Rattenmagen zu einer Volumen- und Osmolalitätssteigerung führte. Änderungen der Glukoselösungen erzielten hierbei einen Flüssigkeitsaustritt, dessen Na- und Cl-Konzentration sehr stark, und dessen Kalium-Konzentration gering anstieg.

Versuchskonzentrationen:

1. Vers. Reihe: 1 %ige Glukoselösung, p_H 6,3, 53 mosmol
 2. Vers. Reihe: 5 %ige Glukoselösung, p_H 5,0, 320 mosmol
 3. Vers. Reihe: 20 %ige Glukoselösung, p_H 4,3, 1250 mosmol
- (Der blutisotonische Wert entspricht einer Konzentration von 5,25 %).

Unter denselben Versuchsbedingungen wurde nun in einer weiteren Versuchsreihe die Magensekretion zusätzlich mit Insulin stimuliert. Insulin stimuliert die Magensekretion in der kephalischen Phase, und hemmt sie in der gastrischen Phase bei einem Tier, dessen Magen-Vagus-Versorgung intakt ist. Um den depressorischen Effekt des Stress zu kompensieren, sind 0,25 bis 0,50 Einheiten erforderlich. Bei diesen Versuchen wurde den Ratten s.c. 0,80 E injiziert. Die Stimulation hält etwa 2 Stunden an und zeigt sich im Sekretionsvolumen, der Säuresekretion und der Pepsinkonzentration. Urethan aber blockiert den stimulierenden Effekt des Insulin (BRALOW). POLACEK

und ELLISON (1963) betrachten die nach Insulin gesteigerte kephalische Sekretion als primäre Hypoglykämiewirkung. Diese wird über die parasympatische Innervation des Magens wirksam, was zu einer zehnfachen Erhöhung der Basalsekretion führt.

In der letzten Versuchsreihe wurde die Reaktion des Rattenmagens auf Glukose und gleichzeitiger Histaminstimulierung beobachtet. Ursprünglich glaubte man, daß die Ratte gegen Histamin vollkommen resistent sei. FRIEDMAN (1953), LIN (1961) und BINTLIFF (1963) räumten jedoch schon einen minimalen stimulatorischen Effekt ein.

Nach den ersten Experimenten von VOSS zeigten nun eine ganze Reihe experimenteller Beobachtungen in der Literatur, daß Histamin einen stimulatorischen Effekt auf die Magensekretion der Ratte besitzt.

Dieser Effekt tritt allerdings erst bei sehr hohen Dosen auf.

Signifikanzberechnung:

Um die Differenz der Mittelwerte statistisch zu überprüfen, verwenden wir den t-Verteilungstest nach Student (HOSEMANN 1949). Das 3 σ -Äquivalent für den mittleren Fehler des Mittelwertes bei einer Meßreihe von $n = 20$ (Versuchstieren) beträgt $t = 2,48$, bei $n = 10$ (Versuchstieren) $t = 3,17$ (s. Anhang). Die Differenz zwischen zwei Mittelwerten ist dann signifikant, wenn $t = 2,48$.

$$m = \frac{\sum x}{n} \quad \begin{array}{l} m = \text{Mittelwert} \\ n = \text{Zahl der Versuchstiere} \end{array}$$

$$s_i = \pm \sqrt{\frac{1}{n} \sum (m - x_1)^2} \quad = \text{Standartabweichung}$$

$$s_m = \pm \frac{s_i - 1}{\sqrt{n}} \quad = \text{mittlerer Fehler}$$

$$s_D = \sqrt{s_{m1}^2 + s_{m2}^2} \quad = \text{mittlerer Fehler der Differenz des Mittelwertes}$$

$$t_D = \frac{m_1 - m_2}{s_D} = t \quad \begin{array}{l} = \text{Verteilung der Differenz der Mittelwerte} \\ t = \text{Parameter der Student-Verteilung} \end{array}$$

III. ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der vorgenommenen Untersuchungen sind in den Abbildungen 1, 2 und 3 graphisch dargestellt.

Versuch 1 diente zur Feststellung der Basalsekretion mittels einer indifferenten aqua bidestillata-Lösung (p_H 7,0; 0 mosmol), die in der gleichen Menge (1,5 ml) wie die folgenden Versuchslösungen in das Magenumen instilliert wurde.

Die dabei aus 19 Versuchstieren gewonnenen Mittelwerte ergaben ein Volumen von 2,13 ml; 92 mosmol und 0,02 mEq HCl/l.

Versuch 2 (16, 17, 18 Versuche) - steigende Glukosekonzentration ohne Stimulierung.

Bei diesen Versuchen mit 1-, 5- und 20 %iger Glukoselösung nahm das Sekretionsvolumen in Abhängigkeit von der Konzentration signifikant zu, fiel aber bei der 1 %igen Glukoselösung im Vergleich zur Basalsekretion auf 1,95 ml signifikant ab und erreichte erst bei einer Konzentration von 5 % einen geringen, aber statistisch gesicherten Anstieg auf 2,25 ml. Demgegenüber wurde bei der 1 %igen Glukose eine signifikante Steigerung der Säuresekretion auf 0,035 mEq HCl/l festgestellt, die bei Erhöhung auf 5 % nochmals signifikant anstieg, aber bei 20 % keinerlei Veränderung mehr aufwies.

Der osmotische Druck wurde bei der hypotonischen, 1 %igen Lösung zum Normotonen hin von 53 auf 157 mosmol erhöht, blieb bei der isotonischen, 5 %igen Lösung gleich und wurde bei der hypertonen, 20 %igen Lösung wiederum zum Normotonen hin hochsignifikant von 1250 mosmol auf 595 mosmol verdünnt.

Versuch 3 (je 10 Versuche) - steigende Glukosekonzentration mit Insulinstimulierung.

Die hierbei gewonnenen Ergebnisse können bei der Auswertung dieser Arbeit nicht ver-

wertet werden, da auf Grund der kurzen Versuchsdauer von nur 2 Stunden im Vergleich zu Versuch 2 keinerlei oder nur minimale Veränderung, d. h. statistisch nicht gesicherte Werte aufgezeigt werden konnten.

Versuch 4 (je 10 Versuche) - steigende Glukosekonzentration mit Histaminstimulierung.

Unter Histaminstimulierung nahm in Abhängigkeit von der Konzentration das Volumen sowohl in Bezug auf die Basalsekretion als auch zu allen vorhergegangenen Versuchen hochsignifikant zu. Die Säuresekretion war zwar adäquat der starken Volumenzunahme gegenüber den vorherigen Versuchen hoch signifikant erhöht aber innerhalb dieser Versuchsreihe nur minimalen, statistisch nicht gesicherten Schwankungen unterworfen.

Der osmotische Druck zeigte die gleichen Änderungen wie bei allen anderen Versuchen, d. h. Erhöhung mit der hypotonen Lösung, keine Veränderung mit der isotonen Lösung und hochsignifikante Erniedrigung mit der hypertonen Lösung.

IV. DISKUSSION

Die Ergebnisse, die sich aus den Versuchen an der Ratte ergeben, können nur teilweise auf die menschliche Physiologie und Pathologie übertragen werden (LAMBERT).

Nach den erarbeiteten Resultaten wird hypotone und hypertone Glukoselösung durch die Magenschleimhaut in charakteristischer Weise verändert.

LICK (1968) konnte am HEIDENHAIN-POUCH mit hochkonzentrierter, blutisotonischer HCl nachweisen, daß unter Einstrom von Flüssigkeit im Laufe von Stunden die Osmolalität der Füll-Lösung abnimmt; parallel damit verliert die HCl an Azidität, während Na^+ , K^+ - und Cl^- -Ionen in das Lumen des Pouches abgegeben werden und somit eine H^+ -Ionen-Rückdiffusion angenommen wurde.

Arbeiten mit instillierten Fleischextraktlösungen an Ratten (Diss.: KELLER 1970) zeigten eine signifikante Säurehemmung der histaminstimulierten Magensekretion mit steigender Konzentration des Fleischextraktes. Welcher Wirkungsmechanismus diesem Ergebnis zu Grunde liegt, ist noch unbekannt und man muß eine eventuelle Erklärung in der Fleischextraktlösung selbst suchen. Die in Versuch 2 festgestellten Ergebnisse lassen jedoch den Schluß zu, daß nach Instillation von hypotoner 1 %iger Glukoselösung auf Grund des dabei entstehenden osmotischen Druckgefälles erhöht H^+ - und Cl^- -Ionen in das Lumen sezerniert werden und anschließend mehr Flüssigkeit, aber keine H^+ - und Cl^- -Ionen rückresorbiert werden. Damit kann die im Vergleich zur Basalsekretion signifikante Volumenabnahme und Säuresekretionszunahme erklärt werden. Parallel damit steigt auch der osmotische Druck, während bei hypertoner, 20 %iger Glukoselösung im Sinn einer Dialyse Flüssigkeit einströmt, aber keine Säuresekretionssteigerung erfolgt, sondern eine hochsignifikante Abnahme des osmotischen Druckes resultiert.

Die vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß keine lineare Beziehung zwischen Volumenzunahme und Konzentration der instillierten Lösungen besteht.

Nach MERTZ (1968) nimmt die Konzentration osmotisch wirksamer Bestandteile im Magensaft während maximaler Stimulation mit Histamin stark zu. Dabei steigt die H^+ -Konzentration des Magensaftes rascher als die Na^+ - und K^+ -Ionen-Sekretion, d. h. Na^+ und K^+ werden nicht proportional der HCl-Sekretion in den Magensaft ausgeschieden.

Unter Histaminstimulation konnte damit übereinstimmend eine signifikante Zunahme der H^+ -Konzentration im Magensaft beobachtet werden, aber kein entsprechend korrelierender Anstieg des osmotischen Druckes bei gleichzeitiger Instillation steigender Glukoselösungen. Damit kann angenommen werden, daß die Histamin-Stimulation nicht auch gleichzeitig zu einer entsprechenden K^+ - und Na^+ -Sekretion führt, da sonst auch ein entsprechender Anstieg des osmotischen Druckes unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Osmolalität der Glukoselösungen hätte beobachtet werden müssen. Es resultiert vielmehr eine mit steigender Glukosekonzentration signifikante Abnahme des

osmotischen Druckes des Magensaftes durch Flüssigkeitseinstrom, während andere osmotisch wirksame Bestandteile wahrscheinlich blockiert werden, wenn man die Ergebnisse mit 1 %iger Glukoselösung und 20 %iger Glukoselösung im Magenlumen unter gleichzeitiger Histaminstimulation vergleicht. Gleichzeitig besteht innerhalb der stimulierten Sekretion zwischen Volumenzunahme und Säuresekretion keine proportionale Beziehung.

Nach DAVENPORT ist der sichtbare Magenschleim ein wichtiger Neutralisationsfaktor, wobei im Durchschnitt 100 ml Schleim 40 ml 0,1 n HCl neutralisieren können. Diese Tatsache muß bei der Interpretation der HCl-Sekretion aller Ergebnisse berücksichtigt werden, da die Schleimsekretion und deren Pufferkapazität als unbekannter Faktor gewertet werden muß. In Übereinstimmung mit gleichzeitig durchgeführten Untersuchungen (KELLER, 1970), daß mit steigender Konzentration instillierter Fleischextraktlösungen in das Magenlumen der osmotische Druck des Magensaftes bei gleichzeitiger Volumenzunahme sinkt, konnte dieser Effekt auch während der Histamin-stimulierten Magensekretion unter Instillation unterschiedlich konzentrierter Glukoselösungen beobachtet werden.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen war jedoch die HCl-Sekretion signifikant gesteigert.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Frage stand die Wirkung von hypotoner, isotoner und hypertoner Glukoselösung auf die Magensekretion und wie die Osmolalität dieser Lösungen die HCl-Sekretion zu beeinflussen vermag. Die Versuche wurden an pylorusligierten Ratten nach der Shay-Präparation vorgenommen und wurden sowohl ohne als auch mit Histamin- bzw. Insulinstimulation durchgeführt. Die ins Magenlumen instillierten Lösungen verschiedener Konzentrationen und gleicher Menge wurden nach 2 Stunden entnommen und im Labor auf Volumen, Osmolalität und Säuresekretion ausgewertet.

Dabei haben vorliegende Untersuchungen ergeben, daß bei hypotonen Lösungen im Magenumen erhöht H^+ - und Cl^- -Ionen sezerniert werden und mehr Flüssigkeit rückresorbiert wird. Gleichzeitig damit steigt der osmotische Druck, während bei hypertonen Lösungen im Sinne einer Dialyse vermehrt Flüssigkeit einströmt und daraus mit steigender Konzentration der Füll-Lösung eine Abnahme des osmotischen Druckes resultiert. Es besteht somit zwischen der Volumenzunahme und der Konzentration der instillierten Lösungen keine lineare Beziehung. Unter Histaminstimulation konnte sowohl eine beträchtliche Volumenzunahme als auch eine im Vergleich zur nichtstimulierten Sekretion starke Zunahme der H^+ -Konzentration im Magensaft beobachtet werden, aber es fand parallel damit kein Anstieg des osmotischen Druckes statt.

Es muß daher angenommen werden, daß auch unter Histaminstimulation der osmotische Druck durch Flüssigkeitseinstrom mit steigender Konzentration der Füll-Lösung abnimmt, und andere osmotisch wirksame Bestandteile blockiert werden.

Gleichzeitig besteht innerhalb der stimulierten Sekretion zwischen Volumenzunahme und Säuresekretion keine proportionale Beziehung.

LITERATUR:

- BERGER, E. H. "The distribution of parietal cells in the stomach histotopographic study"
Amer. J. Anat. 54, 87 (1934)
- BERKOWITZ, J. M. and H. D. JANOWITZ "Alteration in composition of hydrochloric acid solutions by gastric mucosa"
Amer. J. Physiol. 210, 216-220 (1966)
- BINTLIFF, S. J., R. E. CONDON and H. N. HARKINS "Effect of glucagon on gastric secretion in the rat with pyloric occlusion"
J. Surg. Res., 3, 318-320 (1963)
- BOWIE, D. J. and A. M. VINEBERG "The selective action of histamine and the effect of prolonged vagal stimulation on the cells of gastric glands in the dog"
Quart. J. exp. Physiol. 25, 247 (1935)
- BRALOW, S. P., S. A. KOMAROV and H. SHAY "Influence of urethane anesthesia on the effect of insulin hypoglycemia on gastric secretion in chronic fistula rats"
Fed. Proc. 20, 250 (1961)
- CHAPMAN, N. D. and L. M. NYHUS "Applied gastric physiology". In: H. N. HARKINS and L. M. NYHUS, "Surgery of the duodenum"
Boston: Little, Brown & Co. 1962

CHAPMAN, N. D., H. N. HARKINS and L. M. NYHUS

"The antrum"

Arch. Surg. 81, 517-524 (1960)

CHAPMAN, N. D., L. M. NYHUS and H. N. HARKINS

"The mechanism of vagus influence on the
hormonal phase of gastric acid secretion"

Surgery 47, 722 - 724 (1960)

CHITTENDEN, R. H., L. B. MENDEL and H. C. A. JACKSON

"A further study of the influence of alcohol
alcoholic drinks upon digestion with special
reference to secretion"

Amer. J. Physiol. 1, 164 (1898)

CONWAY, E. J.

"The biochemistry of gastric acid secretion"

Amer. lecture series, No. 119; Springfield
(I 11): Ch. C. Thomas 1953

CARLSON, A. J.

"The control of hunger in health and disease
(Psychic secretion in man)"

Chicago: Chicago University Press 1916

DAVENPORT, H. W.

"Physiology of the digestive tract"

Year Book Med. Publ. Inc., Chicago (1966)

DRAGSTEDT, L. R., E. R. WOODWARD, H. A. OBERHELMAN jr., E. H. STORER
and C. A. SMITH

"Effect of transplantation of antrum of stomach
on gastric secretion in experimental animals"

Amer. J. Physiol. 165, 386-398 (1951)

- DRAGSTEDT, C. A., J. S. GRAY, A. H. LAWTON and M. RAMIREZ DE ARELLANO
"Does alcohol stimulate gastric secretion by
liberating histamine?"
Pro. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 43, 26 (1940)
- DRAGSTEDT, L. R.
"The physiology of the gastric antrum".
Arch. Surg. 75, 522 (1957)
- DRAGSTEDT, L. R., S. KOHATZU, J. GWALTNEY, K. NAGANO and H. B. GREENLEE
"Further studies on the question of an inhibitory
hormone from the gastric antrum"
Arch. Surg. 79, 10 (1959)
- EDKINS, J. S.
"On the chemical mechanism of gastric secretion"
Lancet II, 156 (1905)
- FLOREY, H. W., R. W. WRIGHT and M. A. JENNINGS
"The secretions of the intestine"
Physiol. Rev. 21, 36 (1941)
- FRIEDMAN, M. H. F.
"Histamine ineffective in the rat as a gastric
secretory stimulant"
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 54, 42-44 (1953)
- GROSS, W.
"Beitrag zur Kenntnis der Sekretionsbedingungen
des Magens nach Versuchen am Hund"
Arch. Verdau.-Kr. 12, 507 (1906)
- GROSSMAN, M. I., C. R. ROBERTSON and A. C. IVY
"Proof of a hormonal mechanism for gastric
secretion. The humoral transmission of the
distention stimulus".
Amer. J. Physiol. 153, 1-9 (1948)

- GROSSMAN, M. I. "Gastric secretion"
Physiology Physicians 1, 7 (1963)
- GRAY, J. S. "The effect of atropine on gastric secretion
and its relation to the gastrin theory"
Amer. J. Physiol. 120, 657 (1937)
- HART, W. "Neue physiologische und anatomische Gesichtspunkte zur Frage der vagalen Innervation des Magen-Antrums und ihre Bedeutung für die Magen-chirurgie"
Gastroent. 4, 324-337 (1966)
- HART, W., K. H. WELSCH, J. KLEMPA und W. SCHÜTZLER
"Die vagal-antrale Hemmung des Gastrinmechanismus"
(Tierexperimentelle Nachweis)
Gastroent. 6, 257-265 (1968)
- HART, W., K. H. WELSCH, W. BRÜCKNER, D. BALSER, R. F. LICK, J. K. KLEMPA, H. HEYMANN und W. SCHÜTZLER "Untersuchungen zur stimulatorischen und inhibitorischen Funktion des Magenantrums"
Gastroent. 6, 94-103 (1968)
- HART, W. "Physiologie und angewandte Pathophysiologie
in: HOLLE, F. "Spezielle Magen-chirurgie"
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1968
- HEIDENHAIN, R. "Über die Absonderung der Fundusdrüsen des Magens"
Pflügers Arch. ges. Physiol. 19, 148-166 (1879)

- HENNING, N. "Farbstoffausscheidung im Froschmagen"
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 165, 111 (1932)
- HOGBEN, C. A. M. "The chloride transport system of the gastric mucosa"
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 37, 393 (1951)
- HOGBEN, C. A. M. "Gastric anion exchange: its relation to the immediate mechanism of hydrochloric acid secretion"
Proc. nat. Acad. Sci. (Wash.) 38, 13 (1952)
- HOLLANDER, F. "Gastric secretion of electrolytes"
Fed. Proc. II, 706-714 (1952)
- HOSEMANN, H. "Die Grundlagen der statistischen Methoden für Mediziner und Biologen"
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1949)
- IVY, A. C. and J. E. WHITLOW "The gastrin theory put to physiological test"
Amer. J. Physiol. 60, 578 (1922)
- IVY, A. C. and J. J. FARREL "The proof of a humoral mechanism"
Amer. J. Physiol. 74, 639 (1925)
- JOUNG, J. R. "An experimental inquiry in to the principles of nutrition and the digestiv process"
Philadelphia: Aaken & Mecum 1803
- KAREL, A. "Gastric absorpion"
Physiol. Rev. 28, 433-450 (1948)

- KELLER, R. "Veränderungen der ruhenden und stimulierten Magensekretion nach Instillation von Fleischextrakt steigender Konzentration". (Tierexperimentelle Studie an der Shay-Ratte) Diss.: 1970
- LAMBERT, R. "Surgery of the Digestive System in the Rat" Charles C. Thomas Publisher, Springfield/ Illinois USA 1965
- LAMBLING, A., S. BONFILS and J. P. HARDOUIN "Contribution à l'étude de la pathogénie de l'ulcère gastrique; troubles vasculaires et atteinte rénale" Bull. Acad. Nat. Med. (Par.) 138, 160-164 (1954)
- LEE, Y. H. and J. H. THOMPSON "Effects of anesthetic agents on maximal histamine-induced gastric secretion in Shay-Rats" Amer. J. Physiol. 213, 1331-1334 (1967)
- LEHMANN, G. and P. L. STEFKO "The action of thephorin upon histamine induced gastric secretion in dogs and on gastric ulcer formation in rats" J. Lab. Clin. Med. 34, 372-379 (1949)
- LICK, R. F., W. HART, G. HILDENBRAND, D. BALSER und F. RIFFELMACHER "Partielle Neutralisation von Salzsäure im Heidenhain-Pouch"
- LIN, T. M., R. S. ALPHIN, F. G. HENDERSON and K. K. CHEN "3 β -aminoethyl 1,2,4 triazole, a potent stimulant of gastric secretion" J. Pharmacol. Exp. Ther. 134, 88-94 (1961)

- LINDE, S. "Studies on stimulation mechanism of gastric secretion" Acta physiol. Scand. (Suppl.) 74, 21 (1950)
- LINDE, S. "Role played by pyloric region in cephalic phase of gastric secretion"
Acta physiol. Scand. 32, 238-244 (1954)
- LINDNER, A. C. "Effect of histamin in electrolyte changes in solutions instilled in rat stomachs"
Amer. J. Physiol. 210, 1320-1326 (1966)
- LONGHI, E. H., H. B. GREENLEE, J. BRAVO, J. D. GUERRERO and L. R. DRAGSTEDT "Question of an inhibitory hormon from the gastric antrum"
Amer. J. Physiol. 191, 64-70 (1957)
- LORENZ, W. und K. PFLEGER "Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen"
Klin. Wochenschrift 46, 57-71 (1968)
- MAKHLOUF, G. M. and W. H. CARD "A quantitative statement of the two component hypothesis of gastric secretion"
Gastroent. 51, 149-171 (1966)
- MERTZ, D. P., W. POPPE und G. POSER "Über die maximale osmotische Konzentrierung des Magensaftes; Beitrag zur Frage nach dem Mechanismus der Magensaftbildung"
Klin. Wochenschrift 46, 85-92 (1968)

MORTON, G. M. and G. W. STAVRAKY

"A histophysiological study of the effect of
intra arterial injection of acetylcholine upon
the gastric mucosa of the dog"

Gastroent. 12, 808 (1949)

NETTER, F. H.

"The Ciba collection of medical illustrations"

Part. 1-3, Vol. 3, Digestive system (1959-1961)

NYHUS, L. M., N. D. CHAPMAN, R. V. DE VITO and H. N. HARKINS

"The control of gastrin release, an experimen-
tal study illustrating a new concept"

Gastroent. 39, 5, 582-589 (1960)

OBERHELMAN jr., H. A., S. P. RIGLER and L. R. DRAGSTEDT

"Significance of innervation in the function of
the gastric antrum"

Amer. J. Physiol. 190, 391-395 (1957)

OBERHELMAN jr., H. A., E. R. WOODWARD, J. M. ZUBIRAN and L. R.
DRAGSTEDT

"Physiology of the gastric antrum"

Amer. J. Physiol. 169, 738-748 (1952)

OI, M., K. OSHIDA and S. SUGIMURA

"The location of gastric ulcer"

Gastroenterology 36, 45 (1959)

OI, M., S. HOSHIKO and S. FUNATSU

"A study of the distribution of parietal cells
in human stomach"

Jikei med. J. 5, 10 (1958)

- PAVLOV, J. P. "Die Arbeit der Verdauungsdrüsen".
Vorlesungen. Wiesbaden: J. F. BERGMANN
1898; Lectures on the work of the digestive
glands, translated by W. H. THOMPSON.
London: Charl. Griffin & Co 1902, second ed.
1910
- POLACEK, M. A. and E. H. ELLISON
J. Amer. Med. Ass. 183, 1006 (1963)
- PRIESTLEY, J. T. and F. C. MANN "Gastric acidity with special reference to the
pars pylorica"
Arch. Surg. 25, 395 (1932)
- PROUT, W. "On the nature of the acid and saline matter
usually existing in the stomachs of animals"
Phil. Trans. 144, 45-49 (1824)
- REHM, W. S. "A theory of the formation of HCl by the
stomach"
Gastroent. 14, 401 (1950)
- REYNELL, P. C. and G. H. SPREY "The simultaneous measurement of absorption
and transit in the gastrointestinal tract of the
rat"
J. Physiol. London, 131, 452-462 (1956)
- RHEAULT, M. J., L. S. SEMB, H. N. HARKINS and L. M. NYHUS
"Acidification of the gastric antrum and inhibi-
tion of gastric secretion"
Ann. Surg. 161, 4 (1965)

- ROBERTSON, C. R., K. LANGLOIS, C. G. MARTIN, G. SLEZAK and
M. I. GROSSMAN "Release of gastrin in response to bathing the
pyloric mucosa with acetylcholin"
Amer. J. Physiol. 163, 27-33 (1950)
- SHAPIRO, D. and D. STATE "The role of the antrum in intragastric acid
inhibition"
Gastroenterology 41, 16-23 (1961)
- SHAY, H., S. A. KOMAROV, S. S. FELS, D. MERANZE, M. GRUENSTEIN and
H. SIPLET "A simple method for the uniform production
of gastric ulceration in the rat".
Gastroenterology 5, 43-61 (1945)
- SMIDT, H. "Experimentelle Studien am nach PAVLOV iso-
lierten kleinen Magen über die sekretorische
Arbeit der Magendrüsen nach den Resektionen
Billroth I und II sowie nach der Pylorusaus-
schaltung nach v. EISELSBERG"
Langenbecks Arch. klin. Chir. 125, 26-85 (1923)
- SCHWANN, TH. "Über das Wesen des Verdauungsprozesses"
Arch. Anat. Physiol. wiss. Med. 8, 90 (1836)
- SOKOLOV, A. "Zur Analyse der Abscheidungsarbeit des Ma-
gens bei Hunden"
Thesis St. Petersburg, (1904)
- THEORELL, T. "Electrolyte diffusion in relation to the acidity
regulation of the gastric juice"
Gastroent. 9, 425-443 (1947)

THEORELL, T., S. LINDE und K. J. ÖBRINK

"Grundzüge der Physiologie des Magens".

In: R. BOLLER, Der Magen und seine Krankheiten. Wien und Innsbruck: Urban & Schwarzenberg 1954

THOMPSON, J. C., J. A. TRAMONTANA, H. J. LERNER and J. O. STALLINGS

"Physiologic scope of the antral inhibitory hormone"

Ann. Surg. 156, 550-568 (1962)

UVNÄS, B.

"The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion"

Acta physiol. Scand. 4, 13 (1942)

VOLHARD, F.

"Über das fettspaltende Ferment des Magens"

Z. klin. Med. 42, 414 (1901); 43, 397 (1902)

WOODWARD, E. R., C. ROBERTSON, W. FRIED and H. SCHAPIRO

"Further studies on the isolated gastric antrum"

Gastroent. 32, 868-877 (1957)

Anhang 1

BASALSEKRETION

Verdünnung: Aqua bidest. 1,5 ccm (p_H : 6,6/Osmolalität: 0)

Versuchsdauer: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p_H :	mosmol:	mEq HCl/l
1	2,00	2,01	93	0,02380
2	2,10	2,35	63	0,01140
3	1,65	2,41	73	0,00780
4	2,00	2,12	78	0,01854
5	2,30	2,10	76	0,02229
6	2,00	2,15	78	0,01706
7	2,00	2,10	97	0,01938
8	1,70	2,60	60	0,00518
9	2,25	1,70	104	0,01541
10	2,00	2,12	96	0,01854
11	2,10	2,52	84	0,00762
12	2,70	1,75	120	0,05913
13	2,65	1,70	120	0,06545
14	2,65	2,10	113	0,02568
15	2,50	2,22	118	0,01830
16	2,20	2,62	110	0,00660
17	1,65	2,20	99	0,01267
18	2,05	2,07	98	0,02132
19	1,85	2,40	59	0,00895
MW ₁₉ :	2,13	2,17	92	0,02027

Anhang 2

1,5 ml GLUCOSE-Lösung: 1 %

Osmolalität: 53 mosmol p_H : 6,3 Zeit: 2 Std.

Nr.	Volumen:	p_H :	mosmol:	mEq HCl/l
1	1,60	2,42	124	0,007
2	1,75	1,90	167	0,027
3	1,85	2,02	144	0,022
4	1,85	1,85	141	0,032
5	2,40	1,77	158	0,05
6	1,95	1,89	132	0,031
7	2,30	1,72	167	0,054
8	1,70	2,21	135	0,013
9	2,20	1,63	175	0,064
10	1,90	2,08	151	0,019
11	2,25	1,70	168	0,056
12	1,60	1,85	184	0,028
13	1,70	2,22	156	0,012
14	1,65	1,97	151	0,022
15	2,45	1,60	193	0,076
16	2,00	1,72	178	0,047
MW ₁₆ :	1,95	1,90	157	0,035

Anhang 3

1,5 ml GLUCOSE - Lösung: 5 %

Osmolalität: 320 mosmol p_H : 5,0 Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p_H :	mosmol:	mEq HCl/l
1	1,85	1,73	337	0,043
2	2,70	1,42	317	0,129
3	3,90	1,99	301	0,049
4	2,00	1,92	338	0,029
5	2,25	1,83	311	0,041
6	2,05	1,98	311	0,026
7	2,30	2,33	311	0,013
8	2,00	1,54	327	0,072
9	3,30	1,40	297	0,165
10	2,00	1,67	328	0,053
11	1,70	1,87	336	0,028
12	1,50	2,01	306	0,018
13	1,95	2,17	328	0,016
14	1,95	1,68	312	0,05
15	2,10	1,71	333	0,051
16	1,95	2,14	309	0,017
17	2,75	1,80	306	0,054
MW ₁₇ :	2,25	1,83	318	0,0502

Anhang 4

1,5 ml GLUCOSE-Lösung: 20 %

Osmolalität: 1250 mosmol p_H : 4,30 Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen (ml)	p_H :	mosmol	mEq HCl/l
1	3,20	2,55	608	0,011
2	2,95	2,85	615	0,005
3	3,35	2,21	580	0,025
4	3,15	2,61	560	0,01
5	2,70	2,30	690	0,015
6	2,80	2,31	645	0,017
7	4,80	1,22	477	0,369
8	2,90	1,92	612	0,043
9	4,10	1,48	513	0,17
10	2,70	2,80	608	0,005
11	2,95	2,02	561	0,035
12	2,60	2,33	612	0,015
13	2,95	1,97	586	0,039
14	2,20	2,29	586	0,014
15	2,95	2,03	585	0,034
16	2,55	2,01	660	0,03
17	2,60	2,70	642	0,006
18	3,10	1,80	571	0,06
MW ₁₈ :	3,03	2,19	595	0,050

Anhang 5

STIMULIERUNG:

Präparat: Insulin (0,5 ccm verdünnt mit phys. NaCl) - 0,8 E.

Magenfüllung: Glucose 1 %/1,5 ccm

Vers.-Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H :	mosmol	mEq HCl/l
------	----------	------------------	--------	-----------

1	1,90	2,00	162	0,0232
2	1,95	1,59	159	0,0624
3	1,80	2,11	126	0,0171
4	2,10	1,78	188	0,0428
5	1,65	2,15	141	0,0141
6	2,35	1,53	182	0,0867
7	1,95	2,15	145	0,0166
8	2,20	2,24	176	0,0154
9	1,95	2,00	155	0,02379
10	2,50	1,70	174	0,0617

MW ₁₀ :	2,03	1,92	161	0,0364
--------------------	------	------	-----	--------

Anhang 6

STIMULIERUNG:

Präparat: Insulin (0,5 ccm verdünnt mit phys. NaCl) - 0,8 E.

Magenfüllung: Glucose 5 %/1,5 ccm

Vers.-Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H :	mosmol	mEq HCl/l
1	2,15	2,12	321	0,01993
2	2,50	1,77	314	0,05225
3	2,35	1,88	317	0,03807
4	2,50	1,61	311	0,07625
5	2,15	1,72	339	0,05052
6	2,35	1,59	339	0,07520
7	3,20	1,35	290	0,18048
8	2,30	1,80	317	0,06233
9	2,05	2,02	320	0,02398
10	2,00	2,30	303	0,01220
MW ₁₀ :	2,35	1,82	317	0,0591

Anhang 7

STIMULIERUNG:

Präparat: Insulin (0,5 ccm verdünnt mit phys. NaCl) - 0,8 E.

Magenfüllung: Glucose 20 %/1,5 ccm

Vers.-Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H :	mosmol	mEq HCl/l
1	3,80	1,42	515	0,18164
2	2,70	2,10	584	0,02616
3	2,60	2,42	653	0,01201
4	3,75	1,40	522	0,18787
5	2,00	2,50	688	0,00766
6	2,65	2,45	645	0,01142
7	2,65	2,15	664	0,02260
8	3,30	2,90	561	0,00502
9	3,60	1,73	557	0,08280
10	2,55	2,78	716	0,00497
MW ₁₀ :	2,96	2,18	610	0,05421

Anhang 8

STIMULIERUNG:

Präparat: Histamin 2 Ampullen (entspr. 2 ccm)

Magenfüllung: Glucose 1 %/1,5 ccm

Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H :	mosmol	mEq HCl/l
1	2,90	1,30	201	0,1844
2	2,25	1,67	160	0,0594
3	2,45	1,30	201	0,1558
4	3,55	1,23	246	0,2666
5	2,55	1,22	243	0,1961
6	2,70	1,30	216	0,1717
7	2,40	1,68	147	0,0619
8	1,95	1,42	192	0,0932
9	2,50	1,27	223	0,1720
10	3,70	1,08	246	0,3970
MW ₁₀ :	2,69	1,35	207	0,1758

Anhang 9

STIMULIERUNG:

Präparat: Histamin/2 Ampullen (entspr. 2 ccm)

Magenfüllung: Glucose 5 %/1,5 ccm

Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H :	mosmol	mEq HCl/l
1	2,55	1,37	362	0,1372
2	2,85	1,39	313	0,1462
3	3,25	1,15	350	0,2954
4	2,65	1,37	362	0,1426
5	3,00	1,28	303	0,2001
6	2,80	1,32	307	0,1697
7	2,70	1,38	343	0,1420
8	2,80	1,20	362	0,2257
9	2,20	1,50	350	0,0871
10	3,40	1,27	336	0,2339
MW ₁₀ :	2,82	1,32	338	0,1780

Anhang 10

STIMULIERUNG:

Präparat: Histamin 2 Ampullen (entspr. 2 ccm)
Magenfüllung: Glucose 20 %/1,5 ccm
Vers.-Zeit: 2 Std.

Nr.:	Volumen:	p _H	mosmol	mEq HCl/l
1	3,45	1,62	625	0,1028
2	3,40	1,55	591	0,1193
3	3,15	1,54	653	0,1134
4	3,00	1,41	656	0,1467
5	3,15	1,35	586	0,1777
6	3,30	1,41	618	0,1614
7	3,00	1,37	620	0,1614
8	3,15	1,58	640	0,1033
9	3,40	1,40	607	0,1703
10	4,40	1,10	550	0,4506
MW ₁₀ :	3,34	1,43	615	0,1707

Ergebnisse der Signifikanzberechnung:

Basalsekretion : Glucose 1 %

Volumen:	$t_D = 7,469$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 41,45$	$> 0,01$
mEq. :	$t_C = 10,21$	$> 0,01$

Glucose 1 % : Glucose 20 %

Volumen:	$t_D = 35,53$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 141,17$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 2,898$	$> 0,01$

Glucose/Histamin 1 % : Glucose/Histamin 20 %

Volumen:	$t_D = 9,999$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 90,42$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 0,3743$	$< 0,01$

Glucose 1 % : Glucose 5 %

Volumen:	$t_D = 7,625$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 115,14$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 5,702$	$> 0,01$

Basalsekretion : Glucose 20 %

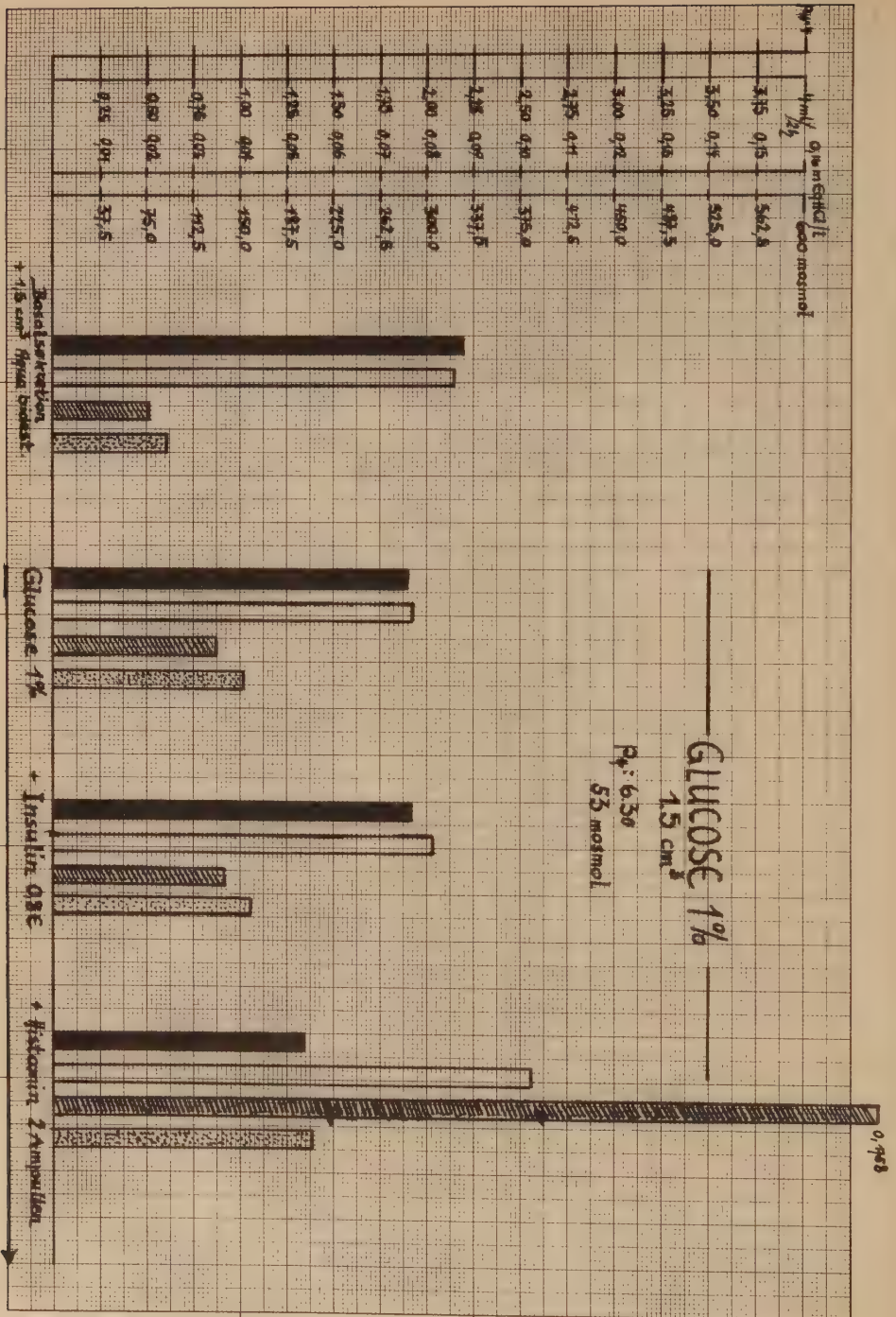
Volumen:	$t_D = 25,29$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 177,04$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 6,459$	$> 0,01$

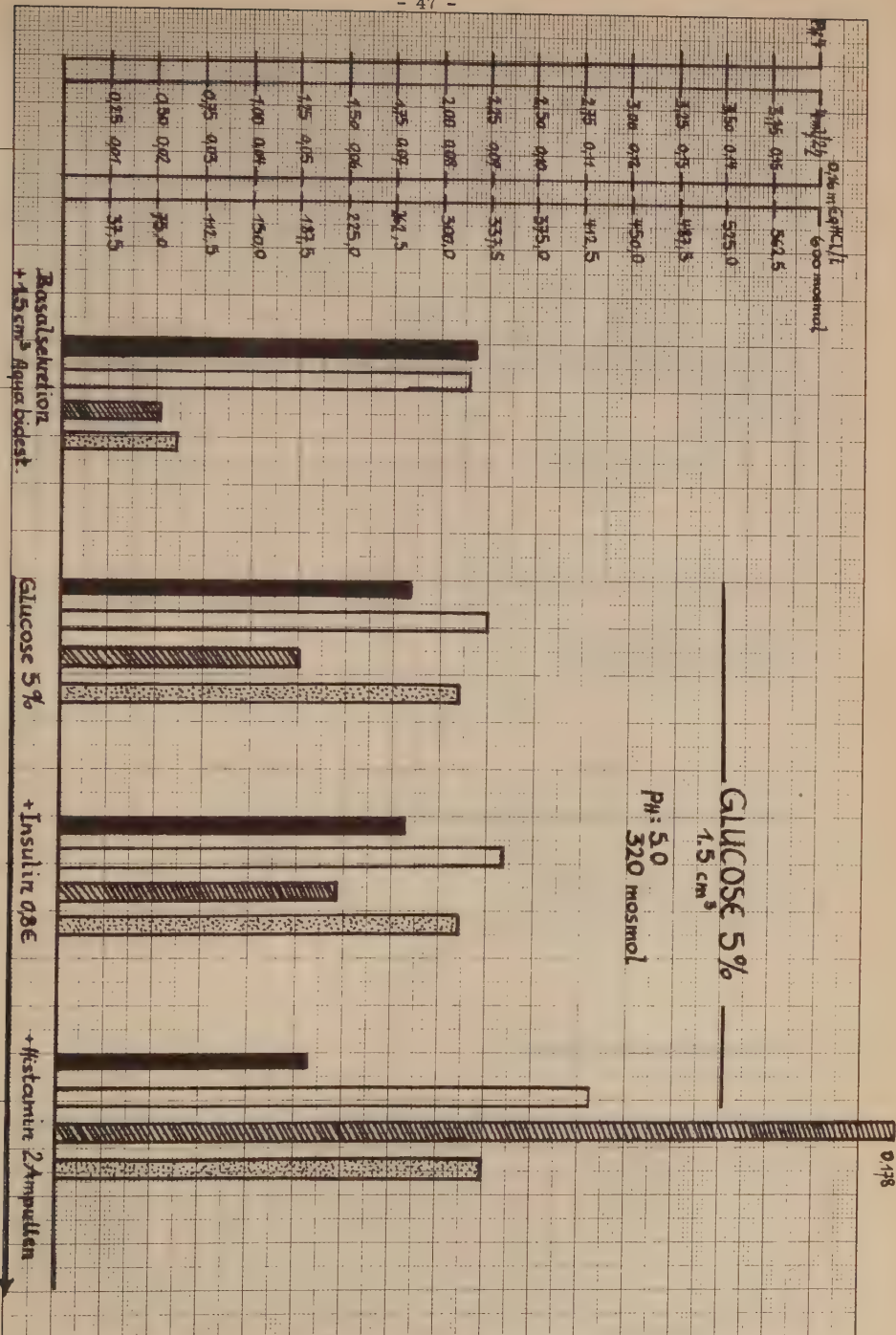
Basalsekretion : Glucose/Histamin 1 %

Volumen:	$t_D = 12,65$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 44,455$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 22,12$	$> 0,01$

Basalsekretion : Glucose/Histamin 20 %

Volumen:	$t_D = 34,37$	$> 0,01$
Osm. :	$t_D = 196,64$	$> 0,01$
mEq. :	$t_D = 21,09$	$> 0,01$





LEBENS LAUF

Ich, Manfred Georg Schmid, wurde am 24. Dezember 1941 als einziges Kind des kaufmännischen Angestellten Josef Schmid und dessen Gattin Centa Schmid, geb. Lohner in Mindelheim/Bayern geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule und der Maristen-Oberrealschule in Mindelheim legte ich im Juli 1962 das Abitur mit Erfolg ab.

Von Oktober 1962 bis Oktober 1964 diente ich bei der Bundeswehr und wurde als Leutnant der Reserve entlassen.

Im November 1964 begann ich an der Ludwig Maximilians-Universität in München mit dem Studium der Zahnheilkunde.

Nach bestandenem Vorphysikum im SS 1965 und Physikum im WS 1966/67 beendete ich am 19. 12. 1969 mein Studium mit dem zahnmedizinischen Staatsexamen.

